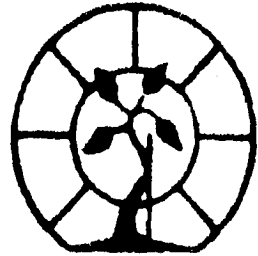




UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO NACIONAL DE
ORTOPEDIA
FACULTAD DE MEDICINA
CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACION EN
ORTOPEDIA



INO

11245
41
28

APLICACION DE SUSTANCIAS DESHIDRATANTES AL DISCO
INTERVERTEBRAL DE COLA DE RATA Y SU EFECTO EN LA
INMUNOLOGIA MEDIANTE LA CUANTIFICACION DE FIBROSIS
DISCAL

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ORTOPEdia Y
TRAUMATOLOGIA

P R E S E N T A
DR JUAN CARLOS LUNA MORTERA



MEXICO, D. F.

1996.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A MI PADRE:

Por la compañía en aquellas madrugadas de estudio
en las que tu presencia sin aparente razón
daban fuerzas a mi cuerpo y alma
para terminar mis deberes de la mejor manera posible.

DONDE QUIERA QUE ESTES TE QUEREMOS

A MI MADRE

Por la paciencia, el tezón
y esa extraña y gran capacidad
de dar seguridad y amor
que solo tu tienes, gracias por todo.


A MI ESPOSA:

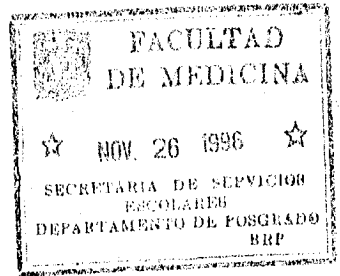
Primero, porque desde la primera vez que te ví
sabía que cambiarías mi vida para siempre.

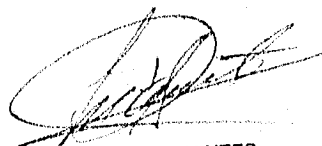
Segundo, por esos momentos de inmensa soledad
que a causa de esto pasaste

Tercero, por lo que solo tú y yo sabemos.


DR. ANTONIO LEÓN PEREZ
Subdirector de Investigación y Enseñanza.


DR. BRAULIO HERNÁNDEZ CARBAJAL
Jefe de la división de Enseñanza
Médico Asesor de Tesis.




DR. ALFREDO INÁRRITU CERVANTES
Profesor titular del Curso Universitario de Especialización en
Ortopedia.



SECRETARIA DE SALUD
SUBSECRETARIA DE SERVICIOS DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE ORTOPEDIA
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

INDICE

- 1.-TITULO
- 2.-ANTECEDENTES
- 3.-JUSTIFICACIÓN
- 4.-HIPÓTESIS
- 5.-OBJETIVO PRINCIPAL
- 6.-OBJETIVO ESPECIFICO
- 7.-MATERIAL Y MÉTODOS
- 8.-METODO DE CONTROL
- 9.-RESULTADOS
- 10.-ANALISIS
- 11.,DISCUSION
- 12.-BIBLIOGRAFÍA

TITULO

**APLICACION DE SUSTANCIAS DESHIDRATANTES AL DISCO
INTERVERTEBRAL DE COLA DE RATA Y SU EFECTO EN LA
INMUNOLOGIA MEDIANTE LA CUANTIFICACION DE FIBROSIS
DISCAL**

DR JUAN CARLOS LUNA MORTERA

ANTECEDENTES

En términos generales el disco intervertebral es la unidad de carga y funciona como un amortiguador, encargándose de esta función el D.I.

El D.I. esta formado basicamente de un anillo fibroso que posee fibras cruzadas elásticas, que le permiten movimientos laterales y de rotación y esta innervado por el nervio de Lusk que se deriva de la rama posterior sensitiva de las raices lumbares. Otro componente importante del DI es el núcleo pulposo que posee una consistencia gelatinosa formada por un 80% de agua y un 20% de proteínas entre las que destacan de manera importante los proteoglicanos, los cuales son macromoléculas con propiedades elásticas responsables de mantener la presión osmótica y el grado de hidratación del núcleo.(8)

Existe poca información del metabolismo ó patologías a nivel celular del DI, se ha establecido que existe un fondo bioquímico en el prolapso del disco en vertebrae lumbares asociado con una alteración en la composición de la matriz extracelular y degradación de los complejos formados por proteínas y polizacáridos en el tejido.(4)

Las propiedades físicas del tejido conectivo dependen de la integridad de los componentes de la matriz extracelular, principalmente de la fracción colágena y los complejos de proteína y polisacáridos Davidson y Small (1963) demostraron una inversión o regresión tiempo dependiente del índice queratan sulfato/condritina sulfato(determinado como tasa

glucosamina/galactosamina) en el núcleo pulposos de conejos y esta tasa se incrementa del .4 al mes de edad a 2.8 a los 20 meses, algo similar ocurre en el núcleo pulposo humano con la edad, en la que los cambios degenerativos del disco se conducen a una transformación fibrocartilaginosa del núcleo que ha sido demostrado.(12)

La degeneración del Di conduce a cambios estructurales primero en el anillo fibroso como son las fisuras concéntricas las cuales en un principio no comunican al núcleo pulposo proceso descrito por Farfan (1970)(10). Estas fisuras pueden romperse radialmente de dentro hacia afuera debido a un incremento en la presión intranuclear produciéndose una hernia discal. Esto produce un dolor discógeno por estimulación de las terminaciones del nervio de Lusk que al ser estimuladas producen dolor lumbar y tipo ciático reflejo y que se conoce como dolor discógeno. Cuando se produce una ruptura total del disco se da origen a herniación del núcleo pulposo, que al comprimir a estructuras adyacentes produce un dolor radicular.(16)

Existe la preocupación en la clínica de aliviar la sintomatología que afecta cada vez mayor cantidad de adultos jóvenes en la etapa más productiva de su vida con la consiguiente incapacidad física y pérdida económica que acarrea.

Aproximadamente un tercio de los pacientes ortopédicos que acuden a consulta externa por causas no traumáticas refieren desórdenes de columna. En los pacientes mayores de 20 años la frecuencia de lesiones discales aumenta progresivamente, particularmente a nivel L4-L5 y L5-S1 siendo su manejo quirúrgico en todos los casos.(2)

Los procedimientos quirúrgicos son variados desde el acceso al disco herniado a través de una cirugía amplia con mayores complicaciones que beneficios y con inestabilidad de columna como secuela, hasta métodos menos invasivos como la cirugía percutánea con lo que se logra menor deterioro posible de los elementos neuromusculares y óseos.(19)

Todos estos procedimientos llevan como principio terapéutico los dos puntos siguientes:

- a.-Reducir la cantidad de tejido herniado
- b.-Disminuir la presión intradiscal.

Todas estas acciones quirúrgicas tienen como órgano blanco el núcleo pulposo que se prolapsa en la hernia discal y quien además se encuentra directamente involucrado en el mantenimiento de la presión intradiscal a través de los siguientes procedimientos:

- a.-Quimionucleolisis.
- b.-Aspiración del núcleo pulposo.
- c.-Vaporización del núcleo pulposo.

Con la quimionucleolisis se consigue digerir enzimáticamente a las proteínas del núcleo pulposo ,Smith en 1964 inyectó quimiopapaína una enzima proteolítica ,a un paciente con hernia del núcleo pulposo, como un posible método de tratamiento.La utilización de sustancias líticas inyectadas dentro del disco intervertebral se ha utilizado hasta el momento con relativo éxito,pero ha caído en desuso debido a las complicaciones por el daño directo del disco y a las estructuras vecinas.(5)

La aspiración del núcleo pulposo se logra con la utilización de una cánula, que se introduce percutáneamente al disco intervertebral y se aspira una cantidad determinada del núcleo pulposo. Esta técnica introducida por Higikata en 1975 se realiza con el objeto de reducir la cantidad de sustancia herniada del disco por la descompresión que da la succión liberando de irritación a las raíces nerviosas o a los receptores del dolor situados al rededor del DI con un 72% de resultados satisfactorios.(13)

La vaporización del núcleo se logra mediante la aplicación directa al DI de energía calorífica, láser o de radiación electromagnética. Esta técnica muy novedosa en uso de 1984 tiene un número creciente de adeptos, es una de las técnicas menos invasivas confiables y de resultados óptimos, pero que necesita una instrumentación compleja y de costo excesivamente alto, basta decir que el costo aproximado del equipo supera los 150,000 USD.

Existen sustancias cuyo efecto ó mecanismo de acción se encuentran en duda, es el caso de los esteroides suprarrenales, glucocorticoides o mineralocorticoides como la hidrocortisona, prednisolona, metilprednisolona y dexametasona, los cuales han sido bien probados en cuanto a su efecto como desinflamatorios o estabilizantes de la membrana celular en procesos crónicos degenerativos. La acción desinflamatoria local de la hidrocortisona ha sido bien descrita por Hollander y cols., y el valor de la droga en la remisión de procesos inflamatorios en la enfermedad articular degenerativa, tendinitis, tenosinovitis y otras condiciones relacionadas han sido universalmente

confirmadas. Pero queda la duda del mecanismo de acción de estas drogas en el DI. (6)

En la literatura existe poca información en cuanto al uso intradiscal de estos esteroides. Feffer inyectó en 1969 directamente al núcleo pulposo de 60 pacientes con hernia de disco con dos propósitos, uno diagnóstico ya que realizaba discografías combinando este medicamento con medio de contraste y el otro terapéutico, obteniendo sorpresivamente una remisión completa de la sintomatología de los pacientes hasta en un 67% de los casos en forma sostenida aún a 8 meses del seguimiento. La combinación utilizada era de hidrocortisona 50 mg y iodopiracetato al 35%. Este hallazgo lo llevó a postular que la hidrocortisona actúa sobre la matriz extracelular favoreciendo la polimerización de los polisacáridos del tejido conectivo, haciendo de esta forma reversibles los cambios degenerativos ya existentes en el disco (20)

Todos estos antecedentes nos han interesado profundamente en el estudio de los mecanismos que mantienen la presión intradiscal y el efecto que tienen los esteroides sobre este parámetro fisiológico. (7)

JUSTIFICACIÓN

La patología discal es un padecimiento cada vez mas frecuente producto de procesos degenerativos de la matriz extracelular del tejido discal y que su inicio es incidiioso a partir de la segunda década de la vida. Un tercio de los pacientes que acuden a consulta ortopédica refieren lumbalgias, ciática, lumbociática o lumbodinia cuyo origen se tiene en la patología discal, particularmente en la hernia de disco de los niveles L4-L5 y L5-S1. Actualmente existe la tendencia en la ortopedia y otras disciplinas en utilizar métodos quirúrgicos menos invasivos, con la menor complejidad instrumental, de bajo costo y que aseguren resultados terapéuticos en el menor tiempo posible y con mejoría clínica sostenida ó definitiva.

Aún con las ventajas que presentan los actuales métodos quirúrgicos creemos que el empleo de sustancias derivadas de esteroides aplicadas en el disco intervertebral en pacientes con hernia discal tiene una efectividad terapéutica similar al tratamiento quirúrgico.

El mecanismo mediante el cual las sustancias derivadas de los esteroides funcionan en la terapia intradiscal no es muy claro. Puede ser por efecto antiinflamatorio que poseen o que actúen sobre la polimerización de los proteoglicanos del núcleo pulposo afectando por lo tanto el grado de hidratación del mismo. Por otro lado sabemos que la degeneración del disco intervertebral esta directamente relacionada con alteraciones en la matriz

proteoglicanos del núcleo pulposo afectando por lo tanto el grado de hidratación del mismo. Por otro lado sabemos que la degeneración del disco intervertebral esta directamente relacionada con alteraciones en la matriz extracelular del tejido conectivo en que la relación sulfato de queratan/sulfato de condroitina esta alterada.

En el presente trabajo mediremos la cantidad de fibrosis en los campos histológicos de los núcleos del DI previamente herniados e inyectados con una combinación de esteroides xilocaína y medio de contraste, para obtener una posibilidad del mecanismo de acción de estas sustancias sobre el disco intervertebral de colas de ratas herniados. Proponiendo a su vez un tratamiento de bajo costo y con una efectividad terapéutica aceptable y sostenida.

HIPÓTESIS

Esta demostrado en numerosos trabajos que la aplicación de esteroides intradiscales disminuyen la cantidad de agua porque actúa no como antiinflamatorio, sino como deshidratante al impedir la resorción no de sulfatos en los proteoglicanos. Nosotros consideramos que al disminuir la presión y estimular la fibrosis disminuye la presión intradiscal.

Se ha demostrado clínicamente que los esteroides intradiscales disminuyen el dolor discógeno y radicular, por lo que no consideramos este trabajo como hipótesis sino como demostración de la acción de los esteroides como deshidratantes del disco intervertebral.

OBJETIVO PRINCIPAL

Se demostrará que los esteroides tienen un efecto deshidratante sobre el disco intervertebral en la administración directa en discos herniados de ratas.

OBJETIVO ESPECIFICO

Se medirá la presión intradiscal en discos intervertebrales herniados de cola de rata antes y después de la administración de una mezcla de esteroides, xylocaina y medio de contraste para observar los cambios de presión y la formación de fibrosis en estudio de anatomía patológica.

MATERIAL Y METODO

Este trabajo fue realizado en el INSTITUTO NACIONAL DE ORTOPEDIA, EN EL ÁREA DE INVESTIGACION, específicamente en cirugía experimental.

Para este trabajo se utilizaron las colas de ratas de 8 semanas de edad y con un peso de 550 gramos a 710 gramos.

Se llevó control de la dieta y medio ambiente de los animales.

Se utilizó el quirófano que incluía aparato de rayos X, Instrumental de microcirugía y microscopio, utilizamos como soluciones medio de contraste de conray, metilprednisolona y xilocaína.

El modelo experimental consistió en la utilización de la cola de la rata, localizando ligamentos 1 posterior y 2 laterales, localizar los discos intervertebrales, colocar sustancias radiopacas para realizar discografías y reproducir hernias discales.

La valoración de las hernias fue realizada por el departamento de anatomía patológica, ya que no se pueden visualizar por Rx.

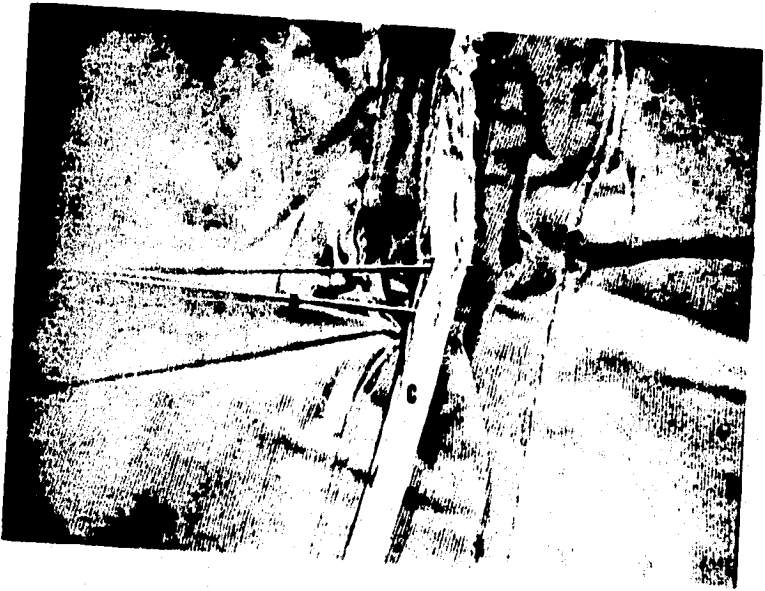


Fig 1 Se aprecian dos alambres de Kirshner y en medio el ligamento lateral posterior izquierdo que es el que seccionamos para la producción de la hernia



Fig 2A se observa que el ligamento permite el movimiento lateral de las
verterbas a 20°

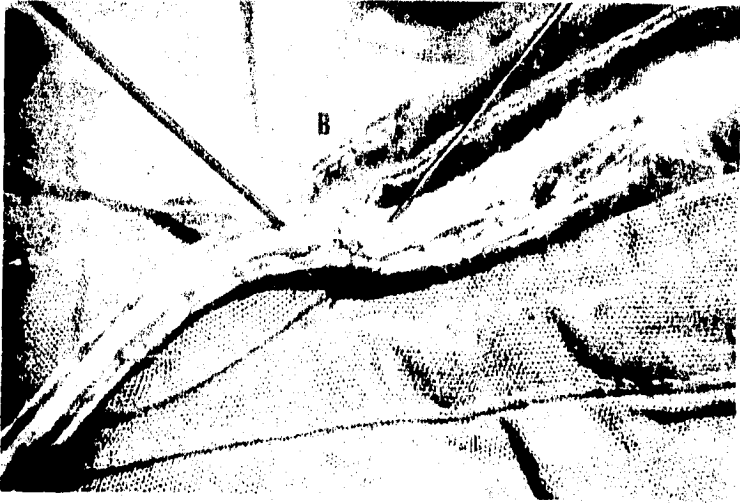
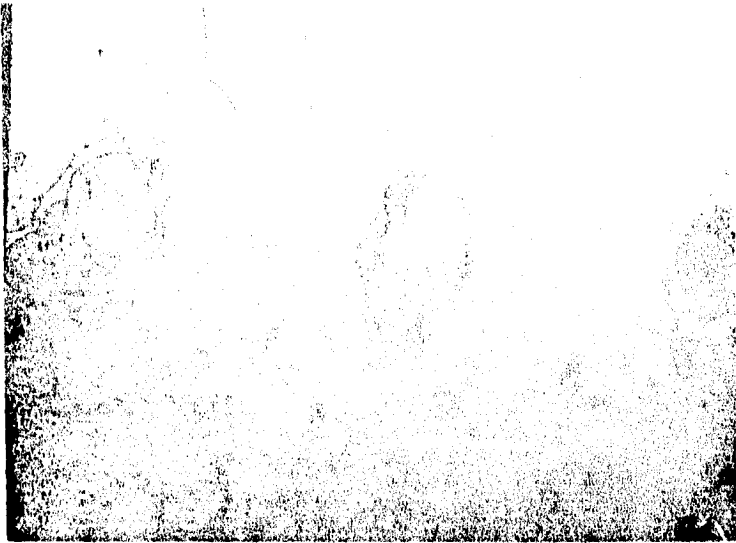


Fig 2B Al momento de cortar, el ligamento permite mover hasta 60° con lo que conseguimos la ruptura del anillo fibroso y producimos la hernia



En A se aprecia el anillo fibroso

En B se aprecia el núcleo pulposo

En la flecha se aprecia la hernia de disco

METODO

El método consistió en reproducir hernias discales realizando el modelo experimental antes descrito.

Para la punción del disco intervertebral, se utilizó anestesia general con pentobarbital sodico, intraperitoneal a dosis de 60 mg/ kg/ peso.

El abordaje quirúrgico será por vía anterior de la cola llegando directamente a ligamento anterior y seccionando el ligamento lateral derecho con flexión forzada de la cola de 50-60 grados. (como se ilustra en el esquema)

Se midió la presión intradiscal a 3 niveles e inyectamos en el espacio problema metilprednisolona a una dosis de 80 mg x ml y un nivel arriba y abajo se inyecta xilocaina 0.1 ml.

Tomamos controles radiográficos con equipo de rayos X portátil con una intensidad y distancia similar para todos los casos a 55 Kv 10 mA 10/1'.

METODO DE CONTROL

Se sacrificaron las ratas a las 6. semanas y se enviaron las porciones de la cola afectada al servicio de Anatomía Patológica, donde se realiza frotis y tinciones en los espacios de control superiores e inferiores.

En la valoración de histología se valorará la cantidad de núcleo pulposos y la presencia de tejido fibroso.

DISCOMANOMETRO

Este aparato fue construido en el laboratorio de biofísica y mecánica del Instituto Nacional de Ortopedia, utilizando para esto un transductor de presión, un amplificador y un marcador digital, logrando medir las presiones en milipascales, los cuales se convierten a milímetros de mercurio.

Técnica; Se utilizó una jeringa de insulina y se aplicaron dos centímetros de la mezcla, dejando el líquido dentro del disco y conectando a una llave de tres vías el sistema hacia el discomanómetro haciendo la lectura 5 segundos posterior a la derivación. Este modelo para medir la presión se tomó como base del hecho de la investigación para medir la presión discal.

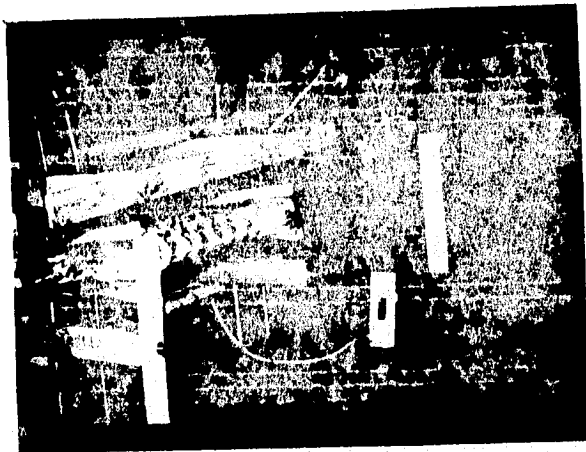


Fig.-4

1.-Discomanómetro

2.-Aditamento para medir la presión

3.-Vérttebras de cerdo



Fig.-5 Jeringa de insulina en el momento de la aplicación

RAYOS X

Se tomaron los controles radiográficos con un aparato de rayos x marca General Electric adaptando un tubo de plomo como colimador a 90 cm de distancia con 55Kv y 10 mA a 10 sobre 1, valoradas a base de esquemas que son motivo de otra línea de este estudio.

ANATOMIA PATOLOGICA

Posterior a la producción de hernia de disco e inyectada la mezcla y tomada la medición de la presión, se sacrificaron las ratas a las 6 semanas, realizando previamente una última medición de la presión con el método ya explicado fueron enviadas a anatomía patológica en donde se prepararon los discos introduciéndolos en cubos de parafina y realizando cortes finos tiñendolos con técnica de hematoxilina y eosina, para mediante un objetivo cuadrículado observando el número de cuadros que contenían un 60 a 70% de contenido fibroso con respecto a el total de cuadros cuantificar la cantidad de tejido fibroso en el núcleo pulposo así como a los controles de los discos sanos adyacentes a modo de comparación.

RESULTADOS

Se valoraron dos parámetros básicamente;

a.-La presión intradiscal.

B.-Variaciones anatomopatológicas.

Dentro de la medición de las presiones intradiscales,obtuvimos los siguientes resultados.

De las 5 ratas que se utilizaron solo se tomaron en cuenta dos.Las causas fueron;

- 1.-Errores en el manejo del método
- 2.-Muerte prematura de los animales.
- 3.-Errores en el manejo de los dispositivos de medición.

RATA NÚMERO 1

DISCO INYECTADO Y HERNIADO

Sexo	Peso	presión inicial	presión final
M	570g	31 milipascales	22 milipascales

DISCO SANO

Sexo	Peso	Presión inicial	presión final
M	570gm	30 milipascales	29 milipascales

RATA NUMERO 2

DISCO INYECTADO Y HERNIADO

Sexo	Peso	Presión inicial	Presión final
M	620gm	31 milipascales	21 milipascales

DOSCO SANO

Sexo	Peso	Presión inicial	Presión final
M	620 gm	31 milipascales	30 milipascales

La presión resultante en la primera etapa del estudio se calculó en 30 milipascales que son igual a 232 milímetros de mercurio, y que al final fue de 22 milipascales que equivalen a 187 milímetros de mercurio lo que nos indica que disminuyó la presión en un 26%. En el disco sano al término de la segunda torna el promedio de disminución fue de 5%.

Los resultados de anatomopatología encontramos que en los discos normales no hubo fibrosis en cambio en los discos a los que se aplicaron la mezcla utilizada presentaban moderada fibrosis.

Respecto al volumen se midieron en dos planos encontrando en los discos sanos un volumen de fibrosis aproximado del 40% y en los discos inyectados un promedio de 10%

DISCUSION

Este trabajo experimental que en un principio estaba planeado para 5 ratas, solamente se logró cubrir todos los parametros en dos de ellas, pero puede tener valor para que en un futuro analizando las causas sirva como un modelo para valorar la terapia intradiscal con otras sustancias, y tratándose de los esteroides no sabemos si los diferentes tipos y formas de administración nos den diferentes resultados.

De lo que estamos seguros es que los esteroides intradiscales disminuyen la presión y favorecen la fibrosis.

Queda como incógnita en futuros trabajos de investigación si esta fibrosis se detiene ó continúa y al continuar si baja la presión intradiscal. Otra incógnita es de que efecto tendría la aplicación de una segunda dosis de esteroides.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

-El uso de esteroides intradiscales si altera la función y la anatomía de los discos de colas de rata, disminuyendo la presión intradiscal en un 28% a las seis semanas que equivale en el humano 84 semanas suponiendo que las ratas vivan 5 años en promedio.

-El uso de esteroides intradiscales altera el volumen del núcleo pulposo por sustitución de proteoglicanos a tejido fibroso siendo en nuestro estudio un aumento de 30%.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Davidson, E.A. , and Woodhall, B. (1959) Biochemical alterations in herniated intervertebral discs. *J. Biol. Chem.*, 234: 2951.
- 2.- Mitchell, P.E. , Hendry, N.G., and Billewicz, W.Z. (1961) The chemical background of intervertebral disc prolapse. *J. Bone Joint Surg.*, 43B:141.
- 3.- Taylor, T.K.F., and Little, K. (1965) Intracellular matrix of the intervertebral disk in ageing and prolapse. *Nature*, 208: 384.
- 4.- Souter, W.A., and Taylor, T.K. (1970) Sulphated acid mucopolysaccharide metabolism in the rabbit intervertebral disc. *J. Bone and Joint Surg.*, 52B (2): 371.
- 5.- Bushell, G.R., Ghosh, P., Taylor, T.K. and Akenson, W.H. (1977) Proteoglycan chemistry of the intervertebral disk. *Clin Orthop.*, 129:115.
- 6.- Davison, E.A., and Small, (1963) Metabolisms in vivo of connective tissue mucopolysaccharides. 1.- Chondroitin sulphate C and Keratan sulphate of nucleus pulposus. *Biochim. Biophys. Acta.*, 69:445.

- 7.- Hallen, A. (1958) Hexosamine and ester sulphate content of the human nucleus pulposus at different ages. *Acta Chem. Scand.*, 12:1869.
- 8.- Farfan, H.F., Cossette, J.W. Robertson, G.H., Wells, R.V., and Kraus, H. (1970) The effects of torsion on the lumbar intervertebral joints, the role of torsion in the production of the disc degeneration. *J. Bone and Joint Surg.*, 52A (3): 468.
- 9.- Smith, L. (1964) Enzyme dissolution of nucleus pulposus in humans. *JAMA*, 187: 1371.
- 10.- Gill, K., and Blumenthal. S.L. (1991) Clinical experience with automated discectomy: the nucleotome system. *Orthopedics*, 14 (7): 757.
- 11.- Screiber. A.L.H. (1991) Percutaneous nucleotomy: Technique with discoscopy. *Orthopaedics*. 14 (4): 439.
- 12.- Herkowitz, H.N.L. (1991) Currents status of percutaneous discectomy and chemonucleolysis. *Orthop. Clin. North Am*, 22(2):327.
- 13.- Bradford D.S. (1983) Chymopapain, Chemonucleolysis and nucleus pulposus regeneration. *J. Bone Join Surg.*, 65A: 1220.
- 14.- Spencer, D.L., and Miller, J.A. (1985) The effects of chemonucleolysis on the mechanical propertiles of the canine lumbar discs. *Spine*. 10:555.

- 15.- Hijikata, S. (1989) Percutaneous nucleotomy: A new concept technique and 12 years experience. Clin. Orthop., 238:9.
- 16.-Davies, G.W., and Onik, G. (1991) Automated percutaneous discectomy. Spinen 16 (3) : 359.
- 17.- Yonezawa, T., Onomura, T., Kosaka, P.L., Miyagi, Y., and Tanaka, S. (1990) The sistem and procedures of percutaneous intradiscal laser nucleotomy. Spine, 15 (11): 1175.
- 18.- Patil, A.A., anh Hahn, F.J. (1991) Percutaneous discectomy using the electromagnetic field focusing pobre. A Feasibility study. Int. Surg., 76 (1): 30.
- 19.- Brinckman, P., and Grootenboer, H. (1991) Chenge of disc heigh radial disc bulge and intradiscal pressure from discectomy. An in vitro investigatio on human lumbra disc. Spine. 16 (6): 641.
- 20.- Hollander, J.L., Brown, E.M. Jesser, R.A., and C.Y. (1951) Hidroctisone and cortisone inject into artritric joints. J. Am. Med Assn., 147 : 1629.
- 21.- Wetters, W.C., Temple, A. P. And Gramberry, M. (1989) The use of dezamethasone in primary lumbar disc surgery. A prospective randomized double-blind study. Spine, 14(4):440.

22.- Feffer, H. L. (1955) Treatment of low-back and sciatic pain by the injection of hidro cortisone into degenerated intervertebral discs. *J. Bone Joint Surg.*, 38A: 585.

23.- Feffer, H.L. (1969) Therapeutics intradiscal hydrocortisone. AA long term study. *Clin. Orthop.*, 67:100.

24.- Takenana, Y. (1987) Experimental model of disc herniation in rats for study of nucleolytic drugs. *Spine*. Vol 12:6.